

• 研究论文 •

苯甲酰氨基脲的合成及其阴离子识别

聂 丽^{*,a,b} 李爱芳^b 江云宝^b^(a) 皖西学院化学系 六安 237012)^(b) 厦门大学化学化工学院化学系 现代分析科学教育部重点实验室 厦门 361005)

摘要 设计合成了 *N*-(取代苯甲酰氨基)脲衍生物(取代基=*p*-OC₂H₅, H, *p*-Cl) **1**~**3**, 应用吸收光谱法考察了受体分子与阴离子如 CH₃CO₂⁻, F⁻, H₂PO₄⁻ 等的相互作用, 考察了取代基对受体分子与阴离子亲合力和结合选择性的调控或改善能力. 结果表明, 该类受体分子与阴离子通过氢键形成阴离子配合物, 乙腈中受体分子 **1** 对 F⁻ 表现出极高的响应选择性. Job 作图法表明 **1** 与 F⁻ 的结合计量比为 1 : 1, ¹H NMR 滴定结果为受体分子与阴离子间的氢键作用本质提供了直接证据, 初步探讨了 F⁻ 响应选择性的原因.

关键词 苯甲酰氨基脲; 阴离子识别; 氢键; F⁻

Synthesis of *N*-Benzamidoureas and Its Anion RecognitionNie, Li^{*,a,b} Li, Aifang^b Jiang, Yunbao^b^(a) Department of Chemistry, Wanxi College, Lu'an, Anhui 237012)^(b) Key Laboratory of Analytical Sciences, Ministry of Education, Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract Three *N*-(substituted-benzamido)urea-based receptors (substituent=*p*-OC₂H₅, H, *p*-Cl) **1**~**3**, were designed and synthesized. Their interactions with anions such as CH₃CO₂⁻, F⁻, H₂PO₄⁻, ClO₄⁻, Cl⁻ and Br⁻ in acetonitrile were investigated by using absorption spectroscopy. ¹H NMR titrations and Job plots confirming that 1 : 1 hydrogen-bonding complexes were formed between the receptors and anions. Results showed that varying substituent could efficiently tune the hydrogen bonding interaction with anions and modulate the selectivity and sensitivity to anion recognition. Receptor **1** bearing an electron-donating substituent showed a highly selective recognition of a fluoride anion, which may result from the formation of an intramolecular seven-membered ring hydrogen bond in the receptor molecule that affords a suitable arrangement of the anion binding sites matching well for a fluoride anion.

Keywords *N*-benzamidourea; anion recognition; hydrogen bonding; fluoride

分子识别是生物体的基本特征, 并且在生命过程中发挥中心作用. 生物体系中诸多重要的功能分子如 DNA 为聚阴离子, 大多数酶和辅酶亦为阴离子^[1~4]. 人们逐渐意识到阴离子在生物、医药、催化、环境等领域中所具有的重要作用. 因此设计合成对阴离子具有选择识别作用的受体分子备受关注. 阴离子识别研究中, 阴离子识别受体的构筑是关键之一. 受体分子与阴离子间

的作用方式通常有氢键、阴离子的偶极作用和路易斯酸中心阴离子配位作用等^[5,6], 其中氢键是阴离子识别中的重要作用方式之一. 因此, 引入可与目标客体分子形成互补氢键的识别基团如胺、酰胺、(硫)脲、胍、吡咯、酚羟基和酰胺等^[7~12]是受体分子设计的重要途径. 诸多阴离子受体中, 硫脲衍生物是应用最为普遍的一类中性受体分子. 本实验室在前期工作中设计合成了苯甲酰胺

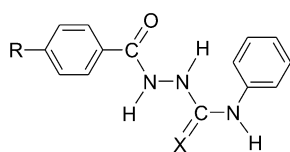
* E-mail: nieli@wxc.edu.cn

Received June 13, 2008; revised September 27, 2008; accepted November 16, 2008.

安徽省教育厅自然科学基金(No. 2006kj134B)、安徽省教育厅重点教研(No. 2005081)资助项目.

基硫脲^[13-15], 发现该类硫脲衍生物对氟离子、醋酸根离子、磷酸二氢根等离子均有较强的结合作用。

氟离子在许多疾病发生和环境科学中具有特殊作用, 对其检测不容忽视。近年来, 研究者们对其选择性识别较为关注^[16-18]。例如江云宝等^[16]设计合成的受体分子, 对氟离子表现出极高的识别选择性, 乙腈中该受体的最大吸收位于 380 nm, 加入 F^- 后, 吸收逐渐减弱, 同时于 530 nm 处出现新的吸收峰, 溶液由浅黄色转变为紫红色, 可实现氟离子的裸眼检测。Fabbriizzi 等^[17]合成的一种含双硫脲的化学传感分子, 化合物中硫脲 NH 质子与 F^- 间的作用增强了 π 体系离域性, 最大吸收波长自 324 nm 红移至 412 nm, 溶液呈黄色, 其它阴离子无干扰。张有明等^[18]最近亦合成了一种双硫脲衍生物钳形受体分子, 应用紫外-可见吸收光谱法考察了 DMF 中钳形受体与 4 种卤素离子的相互作用, 发现该类钳形受体分子仅对 F^- 有选择识别作用。脒与硫脲具有相似的分子结构, 但对氟离子高选择性识别的报道相对较少。我们在前期工作基础上, 设计合成了 3 种 *N*-(取代苯甲酰氨基)脒衍生物 **1**~**3** (Scheme 1)。研究表明, 乙腈中该类受体分子与阴离子通过氢键形成 1:1 配合物, 其中受体分子 **1** 对 F^- 表现出极高的结合选择性。



X = O, R = OC₂H₅ (**1**), H (**2**), Cl (**3**); X = S, R = OC₂H₅ (**4**)

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Varian Cary300 紫外-可见吸收光谱仪(1 cm 石英液池), X-4 型显微熔点仪(温度计未校正), Bruker AV300 MHz 仪(DMSO-*d*₆, TMS 内标)。

所用试剂均为分析纯。乙腈使用前重蒸馏, 并经光谱检验无杂质。四丁基氟化铵、四丁基磷酸二氢铵、四丁基硫酸氢铵为 Acros 产品; 其它阴离子四丁基铵盐, 由相应的酸与四丁基氢氧化铵溶液反应制备。光谱测绘中受体分子浓度恒定为 $1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.2 合成与表征

0.01 mol 取代苯甲酸和 20 mL 甲醇在 0.5 mL 浓硫酸存在下回流 3 h 得到取代苯甲酸甲酯。将所得的产物再与 2 mL 80%水合肼于 8 mL 甲醇中加热回流 6 h, 冷却后有白色针状取代苯甲酰肼析出, 用 95%乙醇重结

晶^[19], 待用。

取等摩尔取代苯甲酰肼(0.01 mol)和异氰酸苯酯(0.01 mol)于 10 mL 乙醇中, 室温搅拌 2 h 得相应的苯甲酰氨基脒衍生物 **1**, **2** 和 **3**, 产物经无水乙醇重结晶。

1: 白色晶体, 产率 82.3%, m.p. 214.8~215.9 °C; ¹H NMR δ : 10.12 (s, 1H, NH), 8.82 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, NH), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 6.91~7.01 (m, 3H, ArH), 4.04~4.11 (m, 2H, OC₂H₅), 1.33 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, OC₂H₅); ¹³C NMR δ : 165.8, 161.2, 155.7, 139.6, 129.4, 128.5, 124.5, 121.7, 118.4, 113.9, 63.3, 14.4。

2: 白色晶体, 产率 81.6%, m.p. 204.9~205.4 °C; ¹H NMR δ : 10.27 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44~7.56 (m, 4H), 7.23 (t, $J=7$ Hz, 2H, ArH), 6.92 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR δ : 166.3, 155.5, 139.6, 132.5, 131.7, 128.5, 128.3, 127.5, 121.8, 118.4。

3: 白色晶体, 产率 80.4%, m.p. 238.8~239.8 °C; ¹H NMR δ : 10.36 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H, s, NH), 7.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH), 6.94 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR δ : 165.3, 155.4, 139.5, 136.5, 131.2, 129.4, 128.5, 128.4, 121.8, 118.4。

2 结果与讨论

2.1 阴离子诱导受体分子吸收光谱变化

图 1a 为乙腈中氟离子存在时受体分子 **1** 吸收光谱变化轨迹。**1** 最大吸收峰位于 243 nm, 加入氟离子(四丁基胺盐)后, 该吸收峰蓝移并减弱, 同时在 300 nm 处出现了新的吸收峰, 且吸光度随 F^- 浓度的增大而提高, 并可于 235, 272 nm 处观察到明晰的等吸收点, 表明受体分子 **1** 与 F^- 形成了具有确定组成的阴离子配合物。相同条件下, 考察了 CH_3CO_2^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , ClO_4^- , NO_3^- , Cl^- 和 Br^- 对受体分子 **1** 的吸收光谱影响, 图 1b 为 10 倍量的阴离子存在下受体分子 **1** 的吸收光谱。由图可知, 其它阴离子几乎不影响 **1** 的吸收光谱, 显示出 F^- 的高选择性识别响应。

图 2 为 F^- 诱导受体分子 **1**, **2**, **3** 吸收光谱的变化轨迹。**2**, **3** 吸收光谱与 **1** 类似, 但最大吸收波长略有差异, CH_3CO_2^- 存在时对受体分子 **2**, **3** 略有影响, 但影响程度远不及 F^- , 其它离子与受体分子 **1**, **2**, **3** 几乎无作用(图 1b 和图 3)。由此可见, (1)受体分子中取代基不同, 对阴

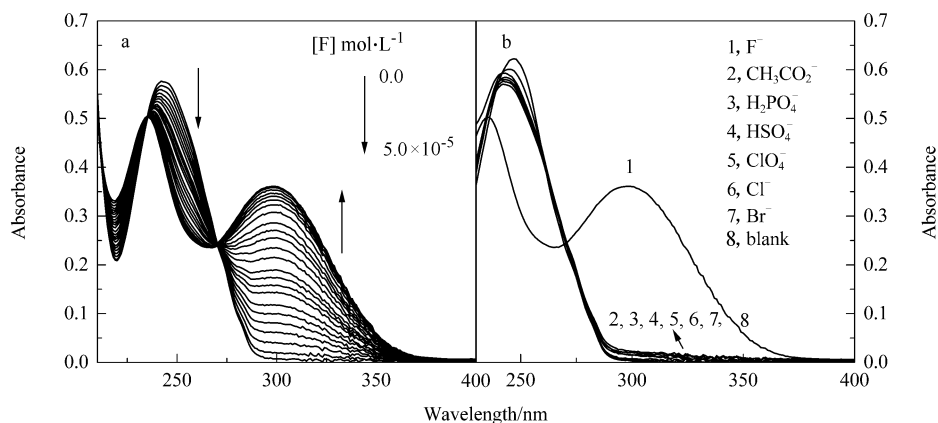


图1 乙腈中 **1** 的吸收光谱随 F^- 浓度变化轨迹(a)和 10 倍量阴离子存在时 **1** 的吸收光谱轨迹(b)

Figure 1 Traces of absorption spectra of **1** in acetonitrile in the presence of increasing concentration of F^- (a) and in the presence of 10 equiv. of anions (b)

$[1] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, anions existed in their Bu_4N^+ salts

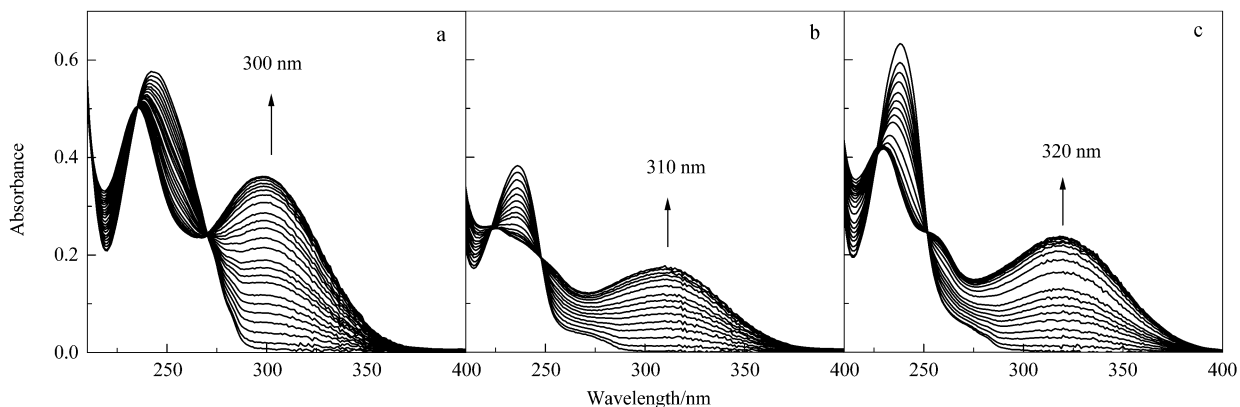


图2 乙腈中 F^- 存在时受体分子 **1** (a), **2** (b), **3** (c) 的吸收光谱

Figure 2 Absorption spectra of receptors **1** (a), **2** (b) and **3** (c) in acetonitrile in the presence of F^-

$[1], [2], [3] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, F^- existed in form of Bu_4N^+F^-

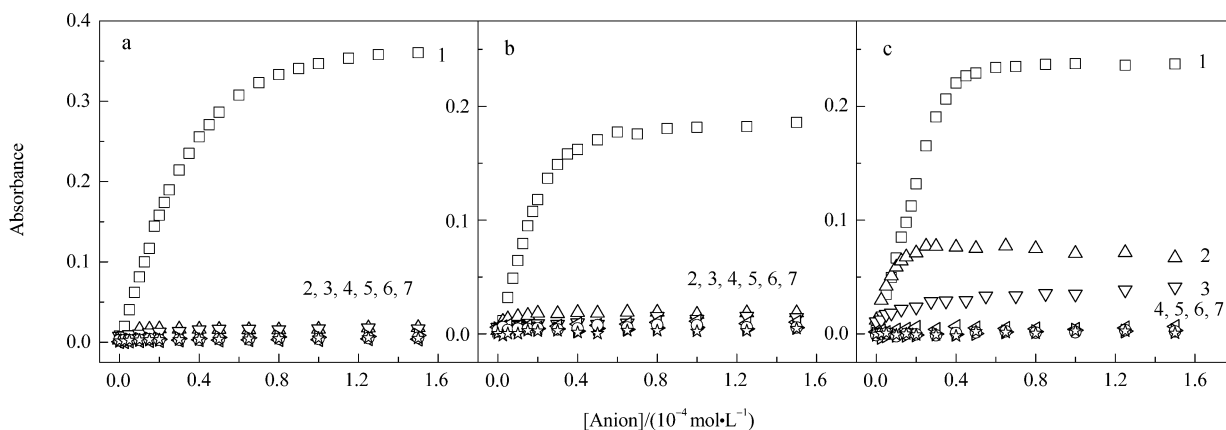


图3 受体分子 **1** (a), **2** (b)和 **3** (c)的阴离子结合物新吸收峰吸光度随阴离子浓度变化曲线

Figure 3 Plots of absorbance of anion complexes of **1** (a), **2** (b) and **3** (c) concentration

$[1], [2], [3] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Numbers in the figure correspond to anions: 1, F^- ; 2, CH_3CO_2^- ; 3, H_2PO_4^- ; 4, HSO_4^- ; 5, ClO_4^- ; 6, Cl^- ; and 7, Br^-

离子识别结合能力的影响不同; (2)相同的阴离子(F^-)存在下, 受体分子的吸收光谱红移程度不同. 供电子取代基($p\text{-OC}_2\text{H}_5$)的存在, 使得受体分子中脒NH给质子能力减弱, 仅能与碱性较大的氟离子作用, 对其它阴离子作用力较小, 显示出受体分子对氟阴离子高的结合选择性; 取代基为吸电子 $p\text{-Cl}$ 时, 受体分子中脒NH给质子能力增强, 对阴离子识别能力提高, 不仅可与氟离子作用, 还能与醋酸根离子作用, 选择性确有所降低. F^- 阴离子存在下, 受体 **1** 吸收光谱由 243 nm 红移至 300 nm, 波长变化 57 nm; 受体 **3** 吸收光谱由 238 nm 红移至 320 nm, 波长变化 82 nm. 可见, 吸电子取代基($p\text{-Cl}$)有利于阴离子结合物中分子内电荷转移, 受体分子光谱红移显著. 因此, 改变 N -苯甲酰基芳环取代基可调控或改善受体分子的阴离子的结合能力和结合选择性.

为进一步确实受体分子 **1** 对氟离子的高识别选择性, 选用受体分子 **4** (Scheme 1)^[14]进行对照实验, 发现脒与阴离子的结合作用弱于硫脒, 但结合选择性较高(图4). 脒分子中的羰基氧原子半径小, 电荷密度高, NH质子酸性较硫脒小, 仅能与碱性较大的氟离子作用, 从而提高了对氟离子识别选择性. 因此, 受体 **1** 是氟离子的高选择识别受体.

摩尔比(Job-Plot)法测定受体 **1** 与 F^- 结合比为 1 : 1(图5), 根据 300 nm 处吸光度值随阴离子浓度的变化关系曲线, 采用非线性拟合^[20]得到受体 **1** 与 F^- 的结合常数: $(4.2 \pm 0.33) \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$; 受体 **2** 与 F^- 的结合常数: $(1.9 \pm 0.18) \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$, **2** 与 CH_3CO_2^- 因结合力太小不能拟合; 受体 **3** 与阴离子结合常数分别为: F^- $(4.56 \pm 1.01) \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} > \text{CH}_3\text{CO}_2^-$ $(4.59 \pm 1.06) \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} > \text{H}_2\text{PO}_4^-$ $(3.62 \pm 0.56) \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$, 受体 **3** 与阴离

子结合常数的大小顺序与阴离子碱性强弱一致.

2.2 阴离子识别机理探讨

为探讨受体分子与阴离子的作用机理, 往受体 **1** 和 F^- 的乙腈溶液中引入少量的质子性溶剂如甲醇, 发现随甲醇量递增, 300 nm 处阴离子结合物的吸光度相应地减弱, 吸收光谱逐渐恢复至无氟离子时 **1** 的吸收光谱形状; 这是由于甲醇分子与氟离子竞争受体分子 **1** 中的氢键结合位点所致, 反映了阴离子与受体分子间的氢键作用本质.

进一步测绘了 $\text{DMSO-}d_6$ 中受体分子 **1** 和引入 F^- 时的 ^1H NMR 波谱(图6). 发现氟离子加入后, 受体分子 **1** 中的三个 NH 质子峰均有不同程度的变化, 且随氟离子浓度提高, NH_a 质子峰变宽、信号迅速减弱至消失; NH_b 和 NH_c 化学位移分别由 δ 8.79 和 8.02 向低场移至 δ 8.90 和 8.14, 伴随核磁峰变宽信号减弱. 这一结果为受体分子 **1** 与氟离子间的氢键作用提供了直接实验依据.

3 结论

设计合成了 3 种 N -(取代苯甲酰氨基)脒衍生物, 应用吸收光谱法考察了其阴离子的相互作用. 结果表明, 该类受体分子与阴离子以氢键作用方式形成阴离子配合物, 改变取代基可调节和改善受体分子与阴离子的亲合力和结合选择性, 乙腈中含推电子取代基 $p\text{-OC}_2\text{H}_5$ 的受体分子 **1** 对 F^- 表现出极高的结合选择性. Job 作图法表明受体分子 **1** 与 F^- 的结合比为 1 : 1, ^1H NMR 滴定为受体分子与阴离子间的氢键作用本质提供了直接证据. 该结果为设计和发展高选择性阴离子识别受体提供了新的参考思路.

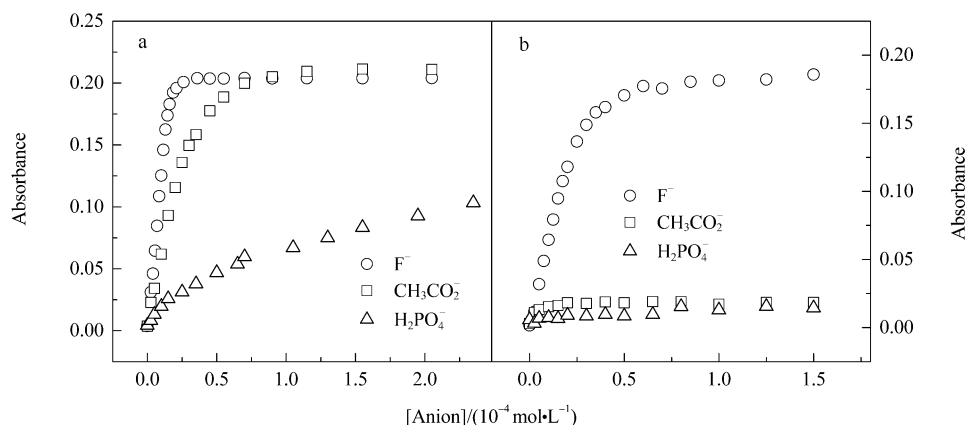


图4 受体分子 **4** (a)和 **1** (b)之阴离子结合物吸光度随阴离子浓度变化曲线

Figure 4 Plots of absorbance of anion binding complex of **4** (a) and **1** (b) against anion concentration

$$[1]=[4]=1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

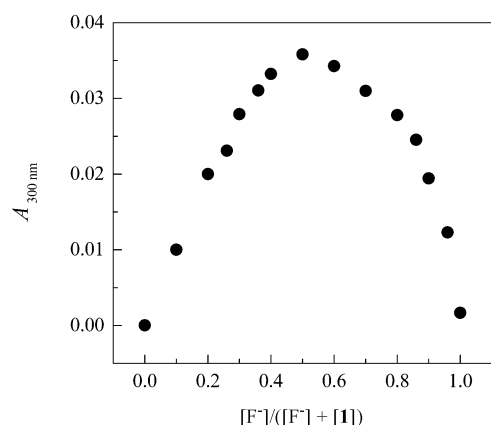


图5 受体分子1与F⁻的结合作用 Job图

Figure 5 Job plot for binding of F⁻ to 1 at a total concentration of $2.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

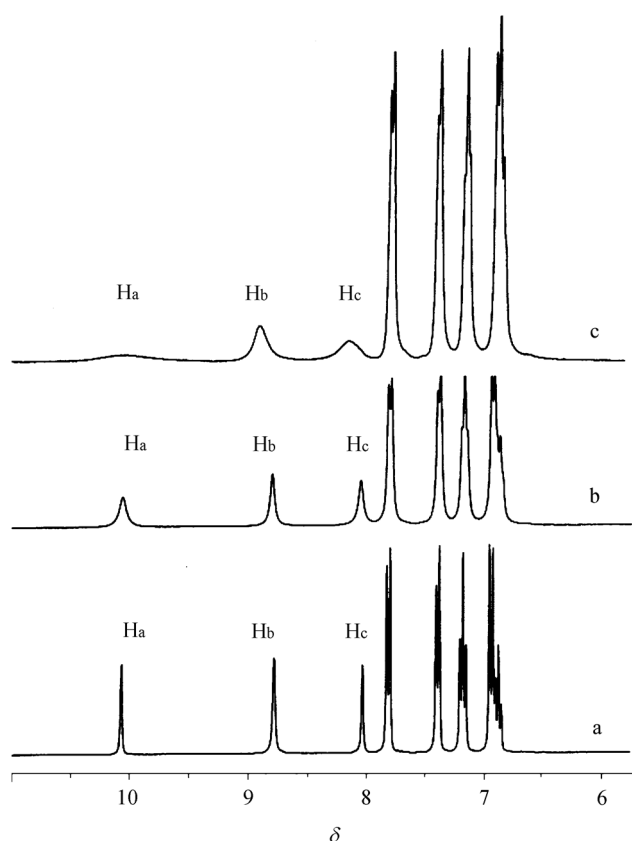


图6 DMSO-*d*₆中受体分子1和F⁻存在时的¹H NMR波谱

Figure 6 ¹H NMR spectra of receptor 1 in DMSO-*d*₆ in the presence of F⁻

[1] = 2 mmol·L⁻¹, [F⁻] = 0 (a), 3.15 (b), and 6.7 (c) mmol·L⁻¹

References

1 de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T.

E. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515.
 2 James, T. D.; Samankumara, K. R. A. S.; Shinkai, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1910.
 3 Davis, A. P.; Warehem, R. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2978.
 4 Snowden, T. S.; Anslyn, E. V. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 740.
 5 Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 487.
 6 Sessler, J. L.; Davis, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 989.
 7 Cho, E. J.; Moon, J. W.; Ko, S. W.; Lee, J. Y.; Kim, S. K.; Yoon, J.; Nam, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12376.
 8 Sessler, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 222, 57.
 9 Lee, D. H.; Im, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K.; Hong, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7752.
 10 Qin, H.-J.; Yang, X.; He, Y.-B.; Qing, G.-Y.; Liu, C.-J. *Acta Chim. Sinica* **2006**, 64, 2271 (in Chinese).
 (秦海娟, 杨洗, 何永炳, 卿光焱, 刘成金, 化学学报, **2006**, 64, 2271.)
 11 Shi, D.-Q.; Wang, H.-Y.; Yang, F.; Li, X.-Y. *Acta Chim. Sinica* **2007**, 65, 1713 (in Chinese).
 (史达清, 王海营, 杨芳, 李小跃, 化学学报, **2007**, 65, 1713.)
 12 Wei, T.-B.; Wang, J.; Luo, R.; Zhang, Y.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 1381 (in Chinese).
 (魏太保, 王军, 罗榕, 张有明, 有机化学, **2007**, 27, 1381.)
 13 Wu, F.-Y.; Li, Z.; Wen, Z.-C.; Zhou, N.; Zhao, Y.-F.; Jiang, Y.-B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3203.
 14 Nie, L.; Li, Z.; Han, J.; Zhang, X.; Yang, R.; Liu, W.-X.; Wu, F.-Y.; Xie, J.-W.; Zhao, Y.-F.; Jiang, Y.-B. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6449.
 15 Nie, L.; Zhang, X.; Wu, F.-Y.; Jiang, Y. B. *Acta Chim. Sinica* **2004**, 62, 369 (in Chinese).
 (聂丽, 张焯, 吴芳英, 江云宝, 化学学报, **2004**, 62, 369.)
 16 Guo, L.; Zhang, X.; Jiang, Y.-B. *Acta Chim. Sinica* **2004**, 62, 1811 (in Chinese).
 (郭琳, 张焯, 江云宝, 化学学报, **2004**, 62, 1811.)
 17 Vázquez, M.; Fabbri, L.; Taglietti, A.; Pedrido, R. M.; González-Noya, A. M.; Bermejo, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1962.
 18 Zhang, Y.-M.; Cao, C.; Wei, W.; Wei, T.-B. *Acta Chim. Sinica* **2007**, 65, 2947 (in Chinese).
 (张有明, 曹成, 魏微, 魏太保, 化学学报, **2007**, 65, 2947.)
 19 Li, Z.-L.; Huang, X.-F. *Synthesis and Application of Organic Reagent*, Hunan Science and Technology Press, Changsha, **1983**, p. 138, p. 296 (in Chinese).
 (李中林, 黄小凤, 有机试剂合成与应用, 湖南科学技术出版社, 长沙, **1983**, p. 138, p. 296.)
 20 Valeur, B.; Pouget, J.; Bourson, J.; Kaschke, M.; Emsting, N. P. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 6545.

(A0806134 Li, L.; Lu, Z.)